

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出
2019 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

海津 一成

理化学研究所生命機能科学研究センター
上級研究員

ゲノム配列から自動で全細胞モデリングする技術の開発

§ 1. 研究成果の概要

急速に進歩するゲノム合成技術に対して、ゲノム設計に関する技術や原理については未だ様々な課題がある。本研究は自由なゲノム設計を目指して、ゲノム配列から細胞の表現型を予測する全細胞モデリング技術を開発している。「全細胞モデリング」は、個別の細胞機能や反応経路を対象とする従来のモデリング研究と異なり、細胞の有する様々な機能、遺伝子発現・代謝・ゲノム複製・シグナル伝達系などを全ゲノム規模でまるごとモデル化し、計算する。細胞をまるごとモデル化することにより、細胞の様々な機能を多角的に予測・検証できる上、細胞機能が一つの細胞内のように協調し、全体として機能するのかを明らかにできる。一方で、ゲノム規模のモデリングには広範な知識や高度な最適化が求められ、日々発見される新規な知見に対して保守し続けなければならないという課題があった。そこで本研究は、原核細胞生物(特に大腸菌)を対象として、ゲノム配列を直接入力することでゲノム情報を解析し、様々なデータベースから情報を収集、オミクスデータとシミュレーションから自動的に全細胞モデルを構築する仕組みを提案する。これにより、高度な数理的知識なしにゲノム配列を細胞表現型レベルで評価することができる。

本年度は既存の実験結果との比較と検証、それに伴うモデルの拡張を行った。第一に、より柔軟なゲノム配列設計を可能にするため、ゲノム複製機構のモデリングと次世代シーケンサーを用いた実験結果の再現と検証を行った。第二に、培地条件や薬剤添加、リボソームの翻訳速度に摂動を与えたときの細胞の表現型を実験結果と比較し、自動モデリングの結果の妥当性を検証した。また自動モデリングワークフローにタンパク質の非必須性や機能ドメインの解析を追加・改良し、大腸菌以外の近縁種ゲノムや最小ゲノムなどのモデリングとシミュレーションを可能にした。